

Н.Б. Гусева<sup>1,2,3</sup>, С.С. Никитин<sup>4,5</sup>, А.А. Корсунский<sup>2,6</sup>, А.В. Колодяжная<sup>7</sup>,  
Н.С. Хлебучина<sup>2,6</sup>, С.П. Яцык<sup>8</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЭНУРЕЗОМ И НОЧНОЙ ПОЛИУРИЕЙ

<sup>1</sup>Отдел хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», <sup>3</sup>НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, г. Москва; <sup>4</sup>ГБУЗ «Детская республиканская больница»; <sup>5</sup>ФГОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт, г. Петрозаводск, <sup>6</sup>кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва; <sup>7</sup>ГБУЗ «Детский центр медицинской реабилитации» ДЗ г. Севастополя; <sup>8</sup>ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Представлены основные патогенетические факторы формирования энуреза у детей без пороков развития и заболеваний позвоночника и спинного мозга. 48 детям проведено лечение когнитивными и поведенческими методами, основой которых являлось формирование возрастного физиологического режима потребления жидкости и мочеиспусканий. Препаратом выбора медикаментозной терапии явился десмопрессин («Антиква® Рапид») 120 мкг, эффективность которого оценивали через 6 недель лечения по количеству мокрых ночей в неделю. Если их количество сокращалось на 50% и более от исходного, то дозу препарата оставляли прежней. Детям, у которых доля мокрых ночей составляла более 50%, дозу десмопрессина увеличивали на 60 мкг/сут. Общий курс лечения составлял 3 месяца. Эффективность лечения в конце курса оценивали по длительности «сухого» промежутка. Если она оказывалась менее 14 дней, планировали аналогичный повторный курс. Выявлена корреляция между объемом ночного диуреза (НД) и количеством эпизодов энуреза в неделю, отметили снижение этих показателей на 32% на этапе 1,5-месячного лечения и на 67% по итогам 3-месячного лечения. Дневной диурез продемонстрировал статистически значимый рост, а НД – статистически значимое снижение по итогам 1,5 и 3 месяцев лечения. После 3-месячного курса длительность «сухого» промежутка 14 дней отмечена у 16 детей (33%). 2/3 пациентов (67%) требовали повторного курса лечения.

**Ключевые слова:** энурез, дети, десмопрессин.

**Цит.:** Н.Б. Гусева, С.С. Никитин, А.А. Корсунский, А.В. Колодяжная, Н.С. Хлебучина, С.П. Яцык. Особенности лечения детей с энурезом и ночной полиурией. Педиатрия. 2019; 98 (5): 98–104.

Н.Б. Гусева<sup>1,2,3</sup>, С.С. Никитин<sup>4,5</sup>, А.А. Корсунский<sup>2,6</sup>, А.В. Колодяжная<sup>7</sup>,  
Н.С. Хлебучина<sup>2,6</sup>, С.П. Яцык<sup>8</sup>

### Контактная информация:

Гусева Наталья Борисовна – д.м.н., рук. центра урологии, андрологии и патологии тазовых органов ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», гл. научн. сотрудник НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, гл. научн. сотрудник НПЦ психоневрологии ДЗМ  
Адрес: Россия, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29  
Тел.: (499) 256-21-61, E-mail: guseva-n-b@yandex.ru  
Статья поступила 4.05.18, принята к печати 28.12.18.

**Keywords:**

**Quote:** N.B. Guseva, S.S. Nikitin, A.A. Korsunsky, A.V. Kolodyazhnaya, N.S. Khlebutina, S.P. Yatsyk. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 64–68.

Несмотря на практически тысячелетнюю историю изучения проблемы энуреза у детей, остаются актуальными вопросы поиска новых методов диагностики и лечения в связи с высокой частотой встречаемости данной патологии. Среди детей разного возраста она составляет 10–33%, среди взрослых – 1–2% [1]. Европейские ученые провели анонимное анкетирование родителей 4250 школьников в возрасте 6–13 лет. Общая распространенность энуреза, по данным исследования, составила 9,52%. Распространенность среди мальчиков и девочек составляла 12,4 и 6,5% соответственно. Кроме того, у 48% детей с энурезом отмечена низкая школьная успеваемость, связанная с задержкой морфофункционального развития. В течение последних 50 лет отечественные и зарубежные исследователи выявили и доказали множество патогенетических факторов развития энуреза. Достаточно подробно неврологи освятили роль нарушения созревания коры головного мозга и супраспинальных структур (задний гипоталамус, средний мозг, варолиев мост, locus coeruleus), минимальных мозговых дисфункций в формировании энуреза [2, 3].

Неоспоримы факты, подтверждающие генетическую теорию энуреза, наследование гена *ENURI*, передаваемого с хромосомами 8, 12, 13, 22. Один из акцентов исследователи ставят на изменениях у детей секреции антидиуретического гормона (АДГ) в ночное время [4].

Нейроурологи считают моносимптомный энурез одним из вариантов расстройства нижних мочевых путей, патогенез которого основан на нарушении функции супраспинальных центров мочеиспускания. В большинстве случаев энурез сопровождается снижением эффективного объема мочевого пузыря (МП) при нормальной частоте мочеиспусканий в сутки, что обусловлено недостаточным потреблением жидкости [5, 6].

Теоретическое исследование Jönson Ring и соавт., заключавшееся в опросе 46 детей в воз-

расте от 6 до 18 лет с ночным энурезом (НЭ), выявило у них нарушение самооценки, негативно влияющей на отношения с друзьями [7]. В работе А. Gontard у детей с энурезом определена структура поведенческих расстройств и субклинических психологических симптомов. Фактически у 20–30% детей с НЭ отмечаются психические расстройства. Данные сопутствующие нарушения требуют раннего выявления, оценки, а в тяжелых случаях – оказания специализированной медицинской помощи [8]. Многоцентровый анализ, проведенный в разных странах, показал, что у детей с энурезом страдает и качество сна. Причиной этого являются ночное пробуждение, гигиенические проблемы, смена нательного и постельного белья [9–11].

#### Материалы и методы исследования

После подписания информированного согласия официальных представителей детей обследованы и получили лечение 48 пациентов в возрасте 6–17 лет. Изучаемая выборка представлена 35 мальчиками (73%) и 13 девочками (27%) (медиана возраста – 11 лет, мода – 10 лет).

Методом МРТ исключены пороки, заболевания позвоночника и спинного мозга, а с помощью УЗИ и урофлоуметрии (УФМ) – аномалии развития, воспалительные заболевания нижних мочевых путей и нейрогенный МП. Количество мокрых ночей исходно составило  $4,8 \pm 2,2$  раза в неделю, количество эпизодов непроизвольного мочеиспускания за 1 ночь –  $1,75 \pm 0,75$  раза, количество мочеиспусканий в сутки –  $8,5 \pm 3,7$  раза. По результатам пробы Зимницкого, плотность мочи колебалась от 1007 до 1020. Исходно количество потребляемой жидкости не соответствовало возрастной норме у 36 детей, у 12 отмечено смещение основного объема потребления жидкости на вторую половину дня. По данным ЭЭГ, частота альфа-ритма составила  $8,7 \pm 0,8$  Гц. Лечение проведено с использованием когнитивной и поведенческой терапии, включавшей меро-

приятия по формированию возрастного физиологического режима потребления жидкости и мочеиспусканий. 46 пациентам был назначен десмопрессин («Антиква® Рапид») однократно на ночь, в дозе 120 мкг, а 2 детям 6 лет – в дозе 60 мкг. Критерием исключения из исследования были показатели плотности мочи менее 1005 и более 1021.

Антиква® Рапид – синтетический аналог вазопрессина, выпускающийся в форме диспергируемых таблеток. Оказывает выраженное антидиуретическое действие. По сравнению с вазопрессином в меньшей степени влияет на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов. При несахарном диабете усиливает реабсорбцию воды из дистальных канальцев почек, одновременно увеличивает относительную осмотическую плотность мочи, тем самым приводя к уменьшению частоты мочеиспусканий и устранению повышенной потребности в жидкости. Десмопрессин активирует фактор VIII свертывания крови и способствует возрастанию уровня плазматического активатора плазмина. Являясь полипептидом, разрушается пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта.

Клиническое проспективное нерандомизированное исследование 48 пациентов проведено в течение 3 месяцев с 3 контрольными точками: в начале, через 1,5 месяца и по окончании.

Целью статистического исследования было изучение корреляции между объемом ночного диуреза, количеством эпизодов энуреза и результатами ЭЭГ-ритма, а также количеством суточных мочеиспусканий и эпизодов энуреза в неделю для каждой из выделенных групп. Определение динамики выбранных первичных показателей проведено посредством тестирования соответствующих гипотез методами непараметрической (ранговой) статистики.

Методы исследования:

1) описательная статистика – точечная и доверительная оценка среднего значения изучаемых показателей, моды, медианы, 1-го и 3-го квартилей, межквартильного размаха (IQR), максимума и минимума показателей, точечное оценивание долей;

2) изучение взаимосвязей показателей посредством расчета парных коэффициентов корреляции Спирмена (Spearman's rho) с последующим тестированием гипотезы об их статистической значимости (отличии от нуля);

3) изучение динамики показателей посредством тестирования нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимых изменений против альтернативы упорядоченности с помощью рангового аналога однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями – критерий Пейджа.

Номинальный уровень, при котором различия считали статистически значимыми, принимали равным  $p=0,05$ . Обработку результатов исследования проводили в среде статистических вычислений R (RCoreTeam, 2016. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

Целью публикации является ознакомление широкой аудитории педиатров, врачей общей практики, детских урологов и нефрологов с результатами проведения клинического проспективного нерандомизированного исследования диагностики и лечения пациентов детского возраста с энурезом и ночной полиурией с использованием отечественного препарата десмопрессина Антиква® Рапид.

### Результаты и их обсуждение

По рекомендации ICCS, у детей с энурезом требуется определить период его возникновения. У подавляющего большинства больных (69,6%) была первичная форма заболевания, при которой симптомы наблюдались с рождения, без «светлых» периодов. Патология беременности и родов в анамнезе пациентов выявлена у 83,5% матерей, а также отмечена отягощенная наследственность. У большинства детей эпизоды непроизвольного мочеиспускания наступали чаще в 1-й половине ночи. 89,9% не могли указать на определенные факторы, провоцирующие энурез.

Мы обратили внимание на наличие у всех наблюдаемых патологии пренатального и перинатального периодов, свидетельствующей в пользу возможной минимальной мозговой дисфункции. Кроме того, значительное количество родителей (84,9%) жаловалось на глубокий сон (профундосомнию) детей, что дало возможность предположить патологию механизмов сон-бодрствование в связи с задержкой созревания центральных уровней регуляции мочеиспускания.

В этой связи мы допустили, что следует провести исследование показателей ритма и объема потребляемой жидкости, ритмов коры головного мозга и суточной динамики диуреза (рис. 1).

При изучении статистической взаимосвязи показателей были выявлены корреляция между объемом ночного диуреза (НД) и количеством эпизодов энуреза в неделю, снижение этих показателей на 32% на этапе 1,5-месячного лечения и на 67% – по итогам 3-месячного лечения.

Однако при сравнении соотношения максимальной и минимальной порции мочеиспускания в каждой точке (исходно, 1,5 месяца, 3 месяца) разница статистически значимо снижается (рис. 2).

В этой связи очевиден результат соблюдения графика принудительных приемов питья и мочеиспусканий, составленный для родителей с учетом индивидуальных особенностей каждого ребенка. Вынужденная полидипсия во 2-й половине дня, искусственное смещение объемов дневного диуреза (ДД) и НД в сторону патологических пропорций провоцирует энурез у детей без органической патологии, но с проявлениями морфофункциональной незрелости, незрелым корковым ритмом и незрелым ритмом мочеиспускания. Обратная зависимость ДД и НД продемонстрировала физиологическое соответствие уже на первых неделях лечения, когда ответ

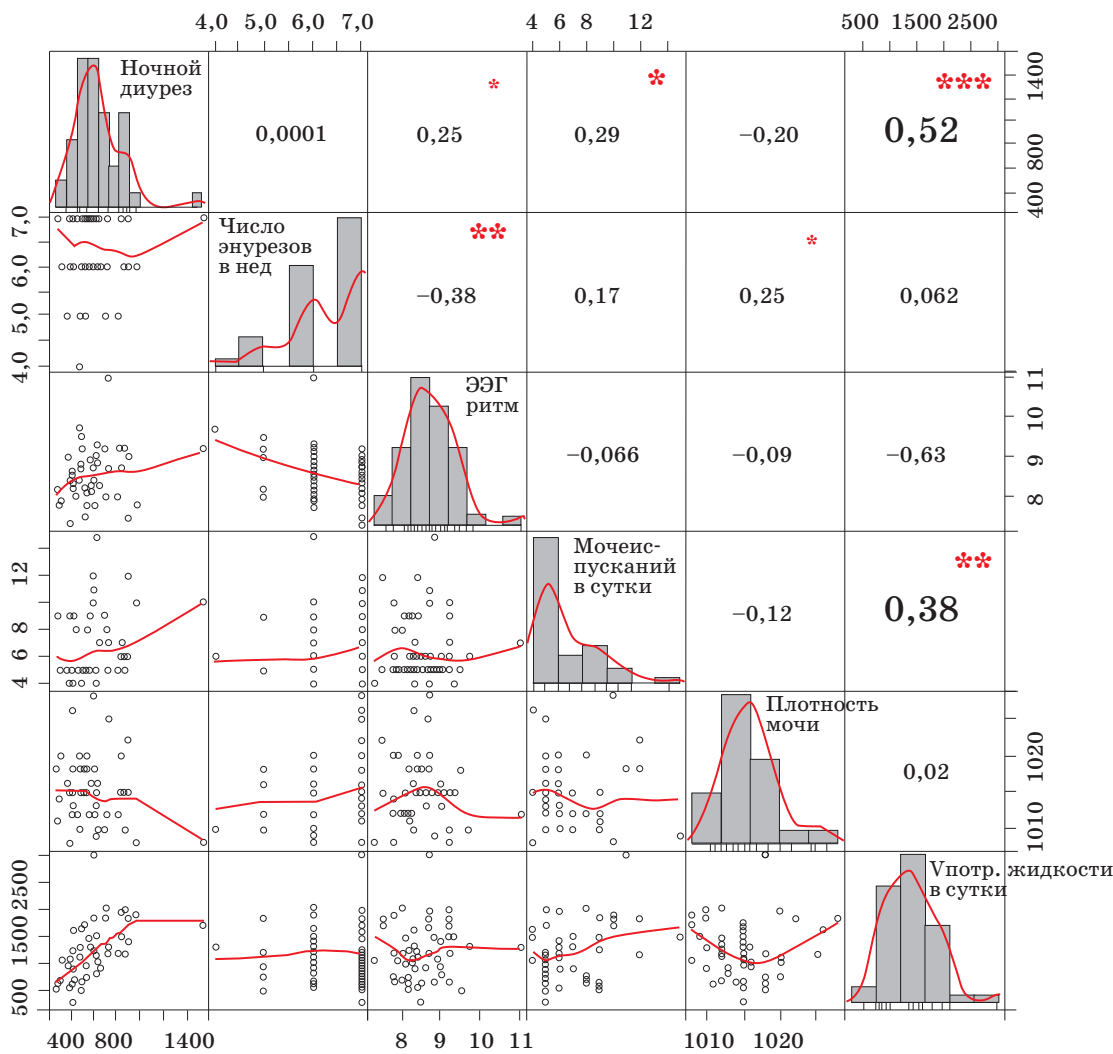


Рис. 1. Статистическое исследование зависимостей изучаемых показателей.

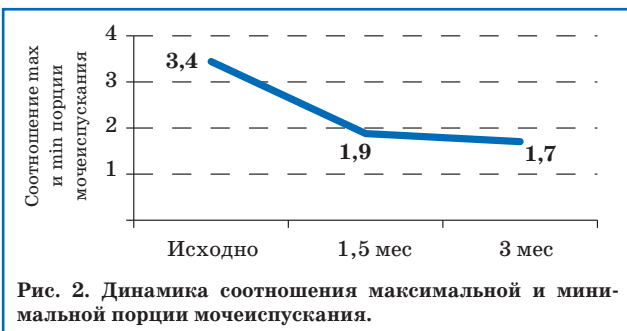


Рис. 2. Динамика соотношения максимальной и минимальной порции мочеиспускания.

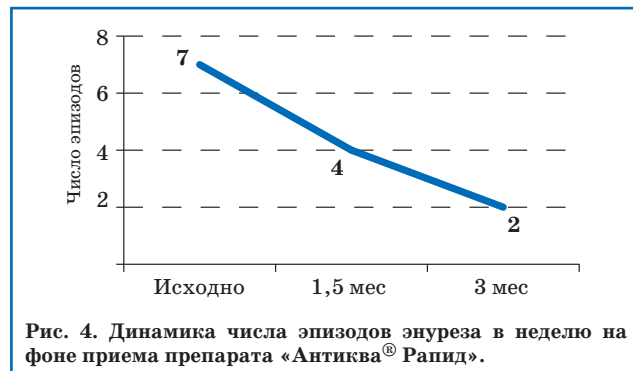


Рис. 4. Динамика числа эпизодов энуреза в неделю на фоне приема препарата «Антиква® Рапид».

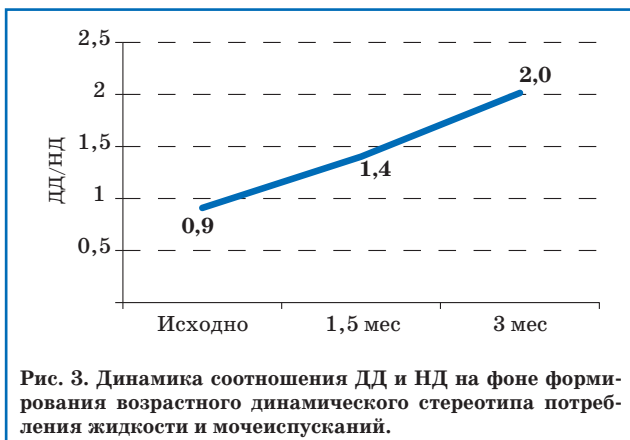


Рис. 3. Динамика соотношения ДД и НД на фоне формирования возрастного динамического стереотипа потребления жидкости и мочеиспусканий.

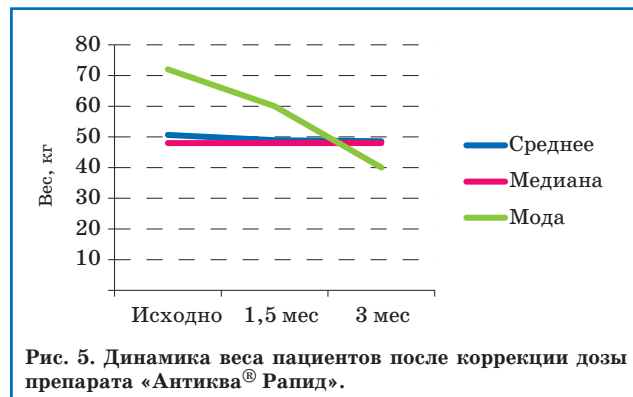


Рис. 5. Динамика веса пациентов после коррекции дозы препарата «Антиква® Рапид».



на лекарственную терапию не предполагается. По итогам 1,5 и 3 месяцев лечения ДД показал статистически значимый рост, а НД – снижение (рис. 3).

Среднее значение соотношения ДД и НД по графику составило  $670 \pm 9,59$ , что статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Соотношение ДД и НД исходно находилось в обратной зависимости, неуклонное изменение показателей в сторону физиологического баланса по итогам 1,5 и 3 месяцев лечения десмопрессином убедительно показало преимущество препарата «Антиква® Рапид». К окончанию 3-месячного курса лечения «Антиква® Рапид» сокращается разница между максимальной и минимальной порцией мочеиспускания до  $544 \pm 3,44$  мл со статистически достоверным результатом ( $p < 0,001$ ). Такой комплексный эффект в виде стабилизации накопительной функции МП и суточного ритма диуреза привел к изменению показателя медианы эпизодов энуреза в неделю.

Медиана количества эпизодов энуреза в неделю подтвердила гипотезу о статистической значимости изменения исходного показателя на фоне лечения десмопрессином – с 7 до 4 и 2 к концу 3-го месяца. У 41 пациента выявлен положительный эффект от увеличения дозы десмопрессина на 60 мкг в точке 1,5 месяца, из них только 8 имели «сухой» промежуток 14 дней (19,5%). Без увеличения дозы обошлись 7 детей, у всех них в конце лечения было 14 «сухих» ночей (рис. 4).

Мы отметили, что соотношение максимальной и минимальной порции мочеиспускания при  $p < 0,05$  стремится к  $0,7 \pm 0,2$ . К 3 месяцам лечения разница между этими показателями сокращается статистически значимо, что свидетельствует о стабилизации накопительной функции МП. В то же время отсутствует корреляция между объемом потребляемой жидкости и плотностью мочи, что говорит об удовлетворительной функции почек.

С учетом регулирования режима потребления жидкости мы контролировали вес каждого пациента в точках визитов. Отмечено его снижение ( $44,2 \pm 5,52$  кг) с достоверностью  $p < 0,05$ . Эта находка подтвердила отсутствие возможных отеков при длительном приеме вазопрессина с увеличенной дозой (рис. 5).

По результатам ЭЭГ, на фоне когнитивной терапии улучшились показатели частоты ритма, отмечена положительная динамика по формированию возрастного коркового ритма. При среднем колебании ритма  $6,27 \pm 1,21$  улучшение статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) (рис. 6).

У всех пациентов отмечен положительный результат лечения препаратом «Антиква® Рапид» по длительности «сухого» промежутка: после 3-месячного курса – 14 дней – у 16 детей (33%). Вместе с тем  $2/3$  наблюдаемых (67%) требовали повторного курса лечения.

Выявление достаточно большой части детей, направленных на повторный курс лечения пре-

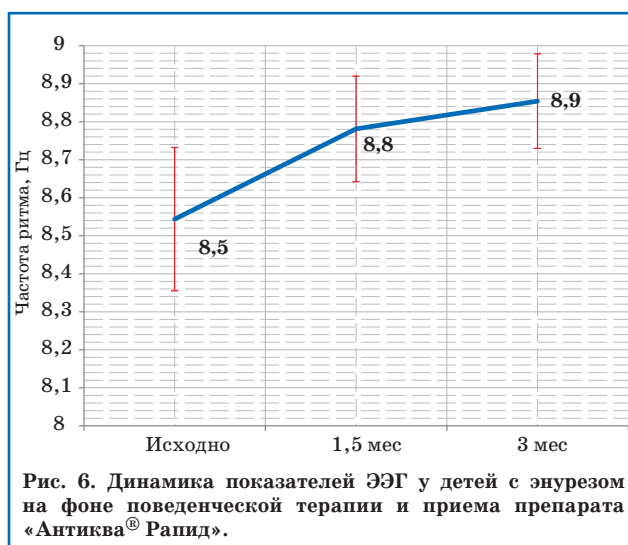


Рис. 6. Динамика показателей ЭЭГ у детей с энурезом на фоне поведенческой терапии и приема препарата «Антиква® Рапид».







паратом «Антиква® Рапид», свидетельствует о его максимально приближенном к естественному вазопрессину фармакологическом составе. Данный факт и отсутствие нежелательных явлений у всех пациентов в течение 3 месяцев говорят о достаточно мягком воздействии препарата «Антиква® Рапид» на организм ребенка.

#### Заключение

У детей с энурезом без органического поражения позвоночника и спинного мозга по ЭЭГ отмечается замедление формирования коркового ритма, снижающее самоконтроль мочеиспускания у пациентов даже старше 5 лет. В этой связи на 1-м этапе лечения всем больным требуется коррекция режима потребления жидкости и мочеиспусканий. «Антиква® Рапид» увеличивает проницаемость эпителия дистальных извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Препарат назначается детям старше 5 лет с показателями плотности мочи не менее 1005 и не более 1021, в абсолютном большинстве случаев в дозе 120 мкг на ночь, сроком не менее 3 месяцев. Через 1,5 месяца осуществляется контроль эффективности лечения по количеству мокрых ночей в неделю. Если оно сокращается на 50% и более от исходного, доза десмопрессина остается прежней. Детям, у которых доля мокрых ночей на этом этапе сократилась менее чем на 50% от исходной, следует увеличить дозу препарата «Антиква® Рапид» на 60 мкг в сутки. Эффективность лечения следует оценивать по длительности «сухого» промежутка: при продолжительности менее 14 дней следует провести повторный 3-месячный курс лечения. В нашем наблюдении 33% детей достигли целевого «сухого» промежутка на фоне лечения препаратом «Антиква® Рапид». Ни один пациент не был исключен из исследования из-за каких-либо нежелательных явлений. Безусловно, необходимо продолжение изучения феномена ночной полиурии как одного из факторов патогенеза моносимптомного энуреза, с расширением диагностических методов.

**Источник финансирования:** проведение исследования и подготовка статьи к публикации осуществлены при поддержке компании «Фармстандарт».

**Конфликт интересов:** все авторы принимали участие в исследовании по оценке эффективности препарата десмопрессина и подготовке отчетов по его результатам, сборе и обработке данных, написании и/или редактировании научной статьи.

Guseva N.B.  0000-0002-1583-1769  
Nikitin S.S.  0000-0002-4920-1722  
Korsunsky A.A.  0000-0002-9087-1656  
Kolodyazhnaya A.V.  0000-0002-6328-9046  
Khlebutina N.S.  0000-0002-7506-6923  
Yatsyk S.P.  0000-0002-0764-1287

## Литература

1. Шарков С.М., Яцык С.П., Райгородский Ю.М., Отпущенникова Т.В. Магнитная симпатокоррекция в лечении энуреза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2011; 90 (3): 49–54.
2. Гусева Н.Б., Никитин С.С. Нейрофизиологические аспекты расстройств мочеиспускания неорганического генеза у детей, основные принципы диагностики и лечения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (5): 137–143.
3. Sarici H, Telli O, Ozgur BC, Demirbas A, Ozgur S, Karagoz MA. Prevalence of nocturnal enuresis and its influence on quality of life in school-aged children. J. Pediatr. Urol. 2016 Jun; 12 (3): 159–162.
4. Prével M, Kamperis K, Rittig S. Nocturnal enuresis in children. Ugeskr. Laeger. 2018 Nov; 12: 180–186.
5. Гусева Н.Б., Длин В.В., Корсунский А.А. Расстройство мочеиспускания у детей и подростков: принципы диагностики и лечения: Руководство для врачей. М.: «Оверлей», 2015: 96.
6. Borg B, Kamperis K, Olsen LH, Rittig S. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. J. Pediatr. Urol. 2018 Apr; 14 (2): 160–167.
7. Jönson Ring I, Nevéus T, Markström A, Arnrup K, Bazargani F. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. Acta Paediatr. 2017 May; 106 (5): 806–811.
8. Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann CJ. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. Urol. 2011 Apr; 185 (4): 1432–1436.
9. Üçer O, Gümüş B. Quantifying subjective assessment of sleep quality, quality of life and depressed mood in children with enuresis. World J. Urol. 2014 Feb; 32 (1): 239–243.
10. Гусева Н.Б., Никитин С.С., Корсунский А.А., Колодяжная А.В., Хлебутина Н.С., Яцык С.П. Результаты многоцентрового исследования по диагностике немоносимптомного энуреза у детей в различных регионах РФ. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (2): 107–112.
11. Wolfish NM, Barkin J, Gorodzinsky F, Schwarz R. The Canadian Enuresis Study and Evaluation. Shortand long-term safety and efficacy of an oral desmopressin preparation. Scand. J. Urol. Nephrol. 2003; 37 (1): 22–27.